

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-218035

(43)Date of publication of application : 09.08.1994

51)Int.Cl.

A61L 25/00
C09J175/04
C09J175/08

21)Application number : 05-012515

(71)Applicant : MITSUBISHI RAYON CO LTD

22)Date of filing : 28.01.1993

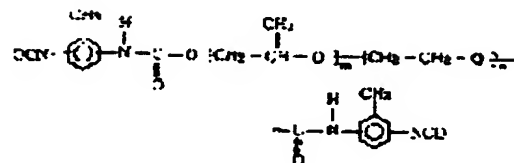
(72)Inventor : YAMAMOTO NAOKI
ISHITA HITOSHI
YAMAZAKI HIROKO
AOYANAGI TAKANOBU
SAKAKIBARA MASANORI

54) BIOMEDICAL ADHESIVE

57)Abstract:

PURPOSE: To provide a biomedical adhesive which allows the shortening of hardening time while excelling in adhesion strength with the elimination of histotoxin for joining organic tissues after surgery operation or on other occasions by using a biomedical adhesive made of gelatin and urethane prepolymer containing an isocyanate group expressed by a specified formula.

CONSTITUTION: This biomedical adhesive is made of a gelatin and urethane prepolymer containing an isocyanate group expressed by the formula, in which (m) is an integer of 1-100 and (n) an integer of 1-100 and (m) and (n) has a relationship specified by $0.3 \leq n/(m+n) \leq 0.9$. A propylene oxide unit may be coupled to an ethylene oxide unit at random. The adhesive thus obtained is short in hardening time, has no histotoxin, and provides excellent adhesion strength.



LEGAL STATUS

Date of request for examination]

Date of sending the examiner's decision of rejection]

Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

Date of final disposal for application]

51

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-218035

(43)公開日 平成6年(1994)8月9日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 25/00	A	7167-4C		
C 0 9 J 175/04	J F B	8620-4J		
175/08	J F F	8620-4J		

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 3 頁)

(21)出願番号 特願平5-12515

(22)出願日 平成5年(1993)1月28日

(71)出願人 000006035

三菱レイヨン株式会社

東京都中央区京橋2丁目3番19号

(72)発明者 山本 直己

広島県大竹市御幸町20番1号三菱レイヨン株式会社中央研究所内

(72)発明者 位下 仁

広島県大竹市御幸町20番1号三菱レイヨン株式会社中央研究所内

(72)発明者 山崎 宏子

広島県大竹市御幸町20番1号三菱レイヨン株式会社中央研究所内

最終頁に続く

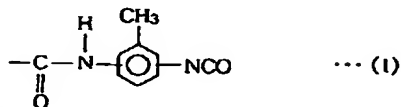
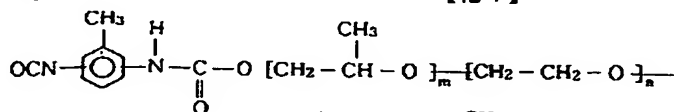
(54)【発明の名称】 生体用接着剤

(57)【要約】

【目的】 外科手術後等において生体組織を接合するための組織毒性がなく硬化時間が短くかつ接着強度に優れた生体用接着剤を提供する。

【構成】 ゼラチンと下記構造式で示されるイソシアネート基含有ウレタンプレポリマーとからなる生体用接着剤。

【化1】

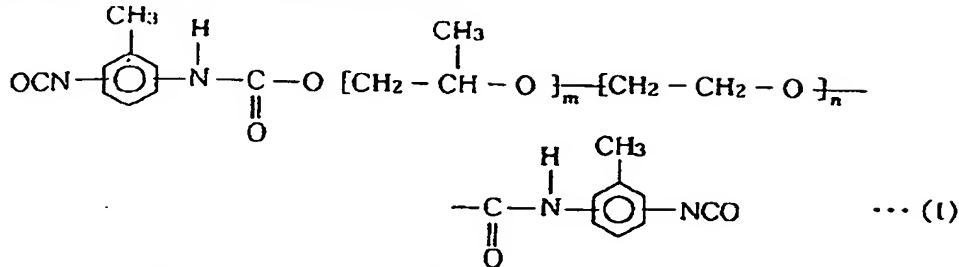


(式中、mは1～100の整数、nは1～100の整数であり、mとnは0. 3 ≤ n / (m + n) ≤ 0. 9の関係にある。また、プロピレンオキシドユニットとエチ

レンオキシドユニットは、ランダムに結合していてもよい。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】ゼラチンと下記構造式で示されるイソシアネート基含有ウレタンプレポリマーとからなる生体用



(式中、 m は1~100の整数、 n は1~100の整数であり、 m と n は0、 $3 \leq n/(m+n) \leq 0.9$ の関係にある。また、プロピレンオキサイドユニットとエチレンオキサイドユニットは、ランダムに結合しているもよい。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は外科手術後等において生体組織を接合するための生体用接着剤に関する。

【0002】

【従来の技術】外科手術における基本的操作は、生体組織の切離と縫合による再建である。この縫合操作は組織の状態によっては行ない難く、縫合そのものによって創治癒を妨げるような場合がある。この観点から組織を確実に接合し得る外科用生体接着剤の出現が強く要望されている。

【0003】外科手術後の生体用接着剤の具備すべき条件としては、①水分の存在下でも接着すること、②体温下、常圧で接着すること、③速やかに接着すること、④組織毒性がなく異物反応が少ないこと、⑤創傷治癒を妨害しないことが挙げられる。

【0004】この分野において従来は、合成接着剤としてシアノアクリレート系のもの(日本接着協会誌、22, 21, 1986)、天然接着剤としてゼラチン系のもの(Surgical adhesives. An

接着剤。

【化1】

n. N. Y. Acad. Sci., 146, 214, 1968)、また、フィブリノーゲンをカルシウムイオンの存在下でトロンビンにより架橋しゲル化させるフィブリン糊系のもの(日本接着協会誌、22, 27, 1986)などが提案されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながらシアノアクリレート系のものは生体内で分解する時にホルムアルデヒド生成するため、また、ゼラチン系のものは硬化剤としてホルムアルデヒドを用いるために、いずれも毒性の点から組織障害が懸念される。一方、フィブリン糊系のものは生体にとって全く毒性がないことは大きな利点であるものの、接着力が不充分である。

【0006】即ち従来は、前記①~⑤の条件を十分に満足する生体用接着剤は存在しなかった。

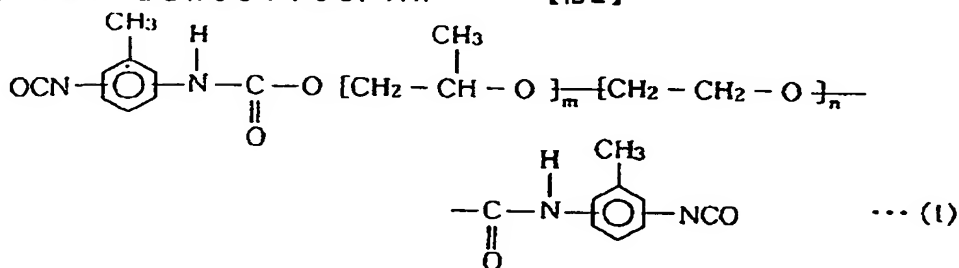
【0007】本発明者らは、上記現状に鑑み、外科手術後の生体用接着剤が具備すべき前記①~⑤の条件を満足する生体用接着剤を開発すべく検討し本発明に到達した。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の要旨は、ゼラチンと下記構造式で示されるイソシアネート基含有ウレタンプレポリマーとからなる生体用接着剤にある。

【0009】

【化2】



【0010】(式中、 m は1~100の整数、 n は1~100の整数であり、 m と n は0、 $3 \leq n/(m+n) \leq 0.9$ の関係にある。また、プロピレンオキサイドユニットとエチレンオキサイドユニットは、ランダムに結合しているもよい。)

本発明の接着剤においてゼラチンは種々のものを用いる

ことができ、その分子量は特に限定されない。接着剤としての使用形態を考慮するとゼラチン水溶液として用いることが好ましい。一般に、ゼラチンは水に不溶であるが、長時間煮沸することによりペプチド鎖が切れて分子量が低下し、常温でもゲル化せずにゾル状態で可溶化する。

【0011】ゼラチン水溶液の濃度は、任意に選択できるが、低濃度では過剰の水分によってイソシアネート基含有ウレタンプレポリマーが架橋、脱炭酸して発泡するため、なるべく高濃度で用いることが好ましい。尚、高濃度では粘度が上昇して安定したゾルが得られないため、レソルシノールなどの安定剤を添加して安定化することが好ましい。

【0012】本発明に用いられるイソシアネート基含有ウレタンプレポリマー（以下単に「ウレタンプレポリマー」という）は、エチレンオキシドユニットとプロピレンオキシドユニットの合計量に対するエチレンオキシドユニットの比が、0.3～0.9の範囲にあるので、親水性もしくは水溶性である。

【0013】ウレタンプレポリマーはゼラチン水溶液と混合されることによって、その両末端のイソシアネート基がゼラチンの官能基（水酸基、アミノ基、カルボキシル基等）または水分と速やかに反応して架橋弾性体を生成する。またその際、ウレタンプレポリマーは生体組織及び体液とも反応してハイブリッド化された接着層を形成するので、極めて短時間に、強固な接着力を発現させることができる。

【0014】ゼラチン水溶液とウレタンプレポリマーは、一般的には患部で直接混合して用いられる。混合比と硬化時間とは密接な関係があり、発熱、発泡を伴う急激な硬化反応の進行を避けるためには、ウレタンプレポリマーを過剰に使用しないことが好ましい。使用可能な適度な硬化時間はゼラチン水溶液の濃度とウレタンプレポリマーの構造に大きく依存するので、これらの点に留意して両成分の混合比を適宜決めることが好ましい。

【0015】

【実施例】以下、実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0016】実施例1

ゼラチン（和光純薬（株）製試薬1級）20gに蒸留水80gを加えて、24時間煮沸した。これにレソルシノール（和光純薬（株）製試薬特級）2gを添加して、2000cpsの適度な粘度を持ち、常温でも安定なゼラチン水溶液を得た。イソシアネート基含有ウレタンプレポリマーとしては、化学式（1）で示される構造式中の $m=5$ 、 $n=24$ で表される第一建工（株）製のモノタック20Aを用いた。

【0017】硬化速度を測定するためゼラチン水溶液とモノタック20Aの等量を常温で混合したところ、10秒で速やかに硬化して架橋弾性体となった。

【0018】10週齢のウィスター系の雄ラットの背部の皮膚に長さ2cmの切開創を作製し、ゼラチン水溶液とモノタック20Aの等量を塗布、混合して接着、閉鎖した。3日後及び21日後に犠牲死させた後、創を1cm×2cmの短冊上の皮膚切片に切り出し、抗張力を測定したところ、それぞれ400g及び1000gであった。この3日後の初期抗張力及び21日後の抗張力の高い値は、接着剤の吸収による正常な組織修復、治癒が進んでいることを示している。尚、炎症などの組織障害は観察されなかった。

【0019】比較例1

実施例1と同様のゼラチン水溶液と濃度37%のホルマリンの等量を常温で混合したところ、硬化するまでに140秒を要した。

【0020】モノタック20Aの代わりに濃度37%のホルマリンを用い、それ以外は実施例1と同様にしてラットの切開創を接着し、抗張力を測定した。3日後及び21日後の抗張力は、それぞれ200g及び400gであった。また、軽微ではあるが炎症が観察された。

【0021】

【発明の効果】本発明の生体用接着剤は、組織毒性がなく、硬化時間が短くかつ接着強度に優れている。

フロントページの続き

(72)発明者 青柳 孝信
東京都中央区京橋二丁目3番19号三菱レイ
ヨン株式会社内

(72)発明者 榊原 巨規
東京都中央区京橋二丁目3番19号三菱レイ
ヨン株式会社内